



УДК 575.174.015.3:[616.211:616.216]-002

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-2

А.С. Левченко¹,
О.Ю. Мезенцева¹,
О.Ю. Бушуева¹,
А.А. Воробьева²,
М.Б. Фрейдин³,
А.В. Полоников¹**Изучение полиморфизмов генов цитокинов *IL5*, *IL1* и *TNFα* в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу**¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305004, Российская Федерация²Акционерное общество «Семейный доктор», 123154, Россия, г. Москва, ул. Генерала Карбышева, 13/1³Отдел близнецовых исследований и генетической эпидемиологии, Королевский колледж Лондона,

Westminster Bridge Road, SE1 7EH, Лондон, Великобритания

Автор для переписки: А.С. Левченко (arina.levchenko@bk.ru)

Информация для цитирования: Изучение полиморфизмов генов цитокинов *IL5*, *IL1* и *TNFα* в формировании предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу / А.С. Левченко [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 4. С. 10-19. [Levchenko AS, Mezentseva OYu, Bushueva OYu, et al. Study of *IL5*, *IL1* and *TNFα* genes polymorphisms in the predisposition to chronic polypoid rhinosinusitis. Research Results in Biomedicine. 2018;4(4):10-19 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-2

Аннотация

Актуальность: Хронический риносинусит (ХРС) – это распространенное заболевание носа и околоносовых пазух с затяжным, рецидивирующим течением, лечение которого часто малоэффективно. Известно две формы хронического риносинусита: хронический бактериальный риносинусит и хронический полипозный риносинусит (ХПРС). ХПРС – многофакторное заболевание, которое часто ассоциируется с астмой и аллергическим ринитом, однако механизмы возникновения этих патологий наряду с полипозом носа не ясны до сих пор. Поэтому весьма актуально на сегодняшний день дополнительные исследования для понимания патофизиологических особенностей ХПРС. **Цель исследования:** Изучить связь полиморфных вариантов генов цитокинов *TNFα*, *IL1*, и *IL5* с риском развития хронического полипозного риносинусита. **Материалы и методы:** Обследовано 100 больных хроническим полипозным риносинуситом, находившихся на лечении в ЛОР-отделении БМУ «Курская областная клиническая больница» и ЛОР-отделении ОБУЗ «Курская городская больница №1 им. Н.С. Короткова» с 2010 по 2012 гг. и 100 здоровых индивидов. У всех пациентов проводился забор венозной крови из кубитальной вены в пробирки объемом 5 мл с 0,5 мл 0,5 М ЭДТА (pH=7,8), после чего осуществляли выделение геномной ДНК стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных вариантов генов проводилось методами

полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Обработка продуктов ПЦР проводилась специфическими рестриктазами согласно протоколам, описанным производителями ферментов. Рестрикция амплифицированных фрагментов производилась с помощью 5-10 U эндонуклеаз. Для оценки соответствия распределений генотипов и сравнения частот генотипов в выборках больных и здоровых людей использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к полипозному риносинуситу судили по величине отношения шансов. **Результаты:** Установлено, что генотипы G/A-A/A гена *TNFα* (OR = 2,00, 95% CI 1,12-3,59, p=0,02) и генотип C/T гена *IL5* (OR=0,53, 95%CI 0,30-0,95, p=0,03) ассоциированы с риском развития ХПРС. Стратифицированный по полу анализ показал, что генотип G/A *TNFα* ассоциирован с развитием ХПРС у женщин (OR=3,54, 95%CI 1,28-9,80, p=0,02). **Заключение:** Полиморфные варианты генов *TNFα* и *IL5* цитокинов являются значимыми предикторами в оценке предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу.

Ключевые слова: цитокины; генетический полиморфизм; хронический полипозный риносинусит; анализ ассоциации

Благодарности: Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 14.132.21.1318 «Генетические аспекты хронических риносинуситов».

Arina S. Levchenko¹,
Oksana Yu. Mezentseva¹,
Olga Yu. Bushueva¹,
Anastasia A. Vorobyova²,
Maxim B. Freidin³,
Alexei V. Polonikov¹

**Study of *IL5*, *IL1* and *TNFα* genes polymorphisms
in the predisposition to chronic polypoid rhinosinusitis**

¹ Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305004, Russia

² Semeyniy Doctor,
13/1 General Karbyshev St., Moscow, 123154, Russia

³ Department of Twin Research and Genetic Epidemiology, Kings College London,
SE1 7EH, Westminster Bridge Road, London, United Kingdom

Corresponding author: Arina S. Levchenko (arina.levchenko@bk.ru)

Abstract

Background: Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common disease of the nose and paranasal sinuses with a protracted, relapsing course, whose treatment is often ineffective. Two forms of chronic rhinosinusitis are known: chronic bacterial rhinosinusitis and chronic polypoid rhinosinusitis (CPRS). CPRS is a multifactorial disease which is often associated with asthma and allergic rhinitis, but the mechanisms of these pathologies appearance with the nasal polyposis are still not clear. Therefore, additional studies to understand the pathophysiological features of CPRS are more relevant today. **The aim of the study:** To study the relationship of polymorphic variants of *TNFα*, *IL1*, and *IL5* cytokine genes with the risk of developing chronic polypoid rhinosinusitis. **Materials and methods:** 100 patients with chronic polyposis rhinosinusitis and 100 healthy individuals were examined at the ENT department of Kursk Regional Clinical Hospital and at the ENT department of Kursk City Hospital No. 1 named after N.S. Korotkov from 2010 to 2012 years.

All patients were sampled venous blood from the cubital vein in 5 ml tubes with 0.5 ml of 0.5 M EDTA (pH = 7.8), after which the genomic DNA was isolated by a standard phenol-chloroform extraction method. Genotyping of polymorphic variants of genes was carried out by polymerase chain reaction (PCR) methods. The processing of PCR products was carried out by specific restriction enzymes according to the protocols described by the enzyme producers. Restriction of the amplified fragments was performed with 5-10 U endonucleases. The Chi-square Pearson test was used to assess the correspondence between genotype distributions and the comparison of genotype frequencies in samples of patients and healthy people. The association of genotypes with a predisposition to polypous rhinosinusitis was judged by the magnitude of the odds ratio. **Results:** It was established that the genotypes G/A - A/A of *TNFA* gene (OR = 2.00, 95% CI 1.12-3.59, p = 0.02) and the C/T genotype of *IL5* gene (OR = 0.53, 95 % CI 0.30-0.95, p = 0.03) are associated with a risk of developing CPRC. The sex-stratified analysis showed that the G/A genotype of *TNFA* gene is associated with CPRS development in women (OR = 3.54, 95% CI 1.28-9.80, p = 0.02). **Conclusion:** Polymorphic variants of the *TNFA* and *IL5* cytokines genes are significant predictors in assessing predisposition to chronic polypoid rhinosinusitis.

Keywords: cytokines; genetic polymorphism; chronic polypoid rhinosinusitis; analysis of association

Acknowledgements: The study was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, agreement 14.132.21.1318 "Genetic aspects of chronic rhinosinusitis"

Введение. Хронический риносинусит (ХРС) – это распространенное заболевание носа и околоносовых пазух с затяжным, рецидивирующим течением, лечение которого часто малоэффективно. В клинической практике известно две формы хронического риносинусита: хронический бактериальный риносинусит и хронический полипозный риносинусит (ХПРС). [1]

ХПРС – многофакторное заболевание. В развитие болезни вносят вклад как эндогенные факторы, так и экзогенные, которые провоцируют заболевание и способствуют возникновению рецидивов. В настоящее время считается, что большое значение в патогенезе различных форм риносинуситов имеет измененная иммунологическая реактивность организма как на системном, так и на местном уровнях. В литературе активно обсуждается значимая роль цитокинов и несостоятельности факторов местной защиты в очаге воспаления в патогенезе ХПРС. [2]

Симптомы ХПРС включают наличие выделений из носа, заложенность носа, гипосмии, головной боли или

болезненности в области лица, которые сохраняются в течение более 12 недель. Это заболевание часто ассоциируется с астмой и аллергическим ринитом, однако механизмы возникновения этих патологий наряду с полипозом носа не ясны до сих пор. Поэтому весьма актуально на сегодняшний день дополнительные исследования для понимания патофизиологических особенностей ХПРС. [3]

Считается, что в формировании носового полипа играют роль два фактора: аномальное проявление ремоделирующих свойств слизистой носа и дисбаланс в иммунорегуляторных эффектах. [4] Весьма противоречивы опубликованные данные о цитокиновом профиле в секрете полости носа и пазух при различных формах риносинуситов. Считается, что такое разнообразие результатов связано со сложным течением воспалительных процессов, возникающих в результате комбинированного воздействия вирусов и бактерий, а также с противоположным эффектом противовирусного и противобактериального иммунных ответов. [5]

ХПРС является результатом Th2-воспаления с накоплением эозинофилов, Т-клеток, нейтрофилов и плазматических клеток, связанных с повышенными уровнями IL5 и IgE и пониженным уровнем трансформирующего фактора роста (TGF) β 1. [6]

О генетической предрасположенности к ХПРС стали говорить после того, как заметили, что случаи данной патологии повторяются в семьях. Например, французские ученые в 2002 г. обнаружили, что больше чем половина из 224 обследованных ими пациентов с ХПРС (52 %) имели положительный наследственный анамнез. [7]. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, — одна из важных задач в раскрытии предрасположенности к различным патологиям на ранних сроках [8]. В литературе есть единичные исследования по оценке вовлеченности генов цитокинов в развитие ХПРС.

Цель исследования. Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов в формировании предрасположенности к хроническому риносинуситу с носовым полипозом.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужила выборка из 100 человек в возрасте от 18 до 60 лет, находившихся на лечении в ЛОР-отделении БМУ «Курская областная клиническая больница» и ЛОР-отделении ОБУЗ «Курская городская больница №1 им. Н.С. Короткова» с 2010 по 2012 гг. и контрольной группы 100 человек. По половозрастному составу различий между группами выявлено не было. У всех исследуемых проводился забор венозной крови из кубитальной вены в пробирки объемом 5 мл с 0,5 мл 0,5 М ЭДТА (pH=7,8).

Выделение ДНК осуществлялось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Осажденные центрифугированием лейкоциты лизировали в ТЕ-буфере, клеточную суспензию инкубировали в течение 16 часов в термостате при температуре 37°C. Геномную ДНК экстрагировали из клеточного лизата фенолом и хлороформом, преципитировали 96% этанолом (-20°C),

высушивали, растворяли в ТЕ-буфере, замораживали и хранили при -20°C.

ПЦР проводили в 12 мкл реакционной смеси, содержащей 0,5 мкл образца геномной ДНК. С целью оптимизации ПЦР для каждой пары праймеров был рассчитан оптимальный температурно-временной режим отжига и подобрана соответствующая концентрация $MgCl_2$. Обработка продуктов ПЦР проводилась специфическими рестриктазами согласно протоколам, описанным производителями ферментов. Рестрикция амплифицированных фрагментов производилась с помощью 5-10 U эндонуклеаз. После инкубации рестрикционной смеси проводили разделение фрагментов ДНК с помощью электрофореза. После электрофореза окрашенные этидиумбромидом гели визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на приборе компьютерной видеосъемки GDS-8000 с помощью программного аналитического пакета LabWorksTMv4.5 (США). [9]

Для оценки соответствия частот генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения частот генотипов в выборках больных и здоровых людей использовали критерий Хи-квадрат. [10, 11] Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к полипозному риносинуситу судили по значению отношения шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительному интервалу (95% CI). [12]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлены частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов *IL-1 β* , *IL-5* и *TNF α* . Генотипы исследуемых полиморфизмов находились в соответствии с распределением Харди-Вайнберга ($p < 0,05$). Аллель -308 G/A (OR=1,92 95%CI 1,18-3,12, $p=0,01$) и генотипы G/A-A/A (OR = 2,00, 95% CI 1,12-3,59, $p=0,02$) гена *TNF α* были ассоциированы с повышенным риском развития ХПРС, в то время как генотип C/T *IL5* — с пониженным риском развития ХПРС (OR=0,53, 95%CI 0,30-0,95, $p=0,03$). Статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизмов гена *IL1 β* не установлено.

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов исследуемых ДНК-маркеров в группах больных хроническим полипозным синуситом и здоровых индивидов

Table 1

The frequencies of alleles and genotypes of the studied DNA markers in groups of patients with chronic polypoid sinusitis and healthy individuals

Ген	Полиморфизм и его локализация в гене	Аллели		Частоты аллелей		Критерий различий, χ^2 (p)
				Больные	Контроль	
TNF α	-308 G/A (5'UTR)	G		0,835	0,725	p=0,01
		A		0,275	0,165	
IL1 β	-511 C/T (5'UTR)	C		0,650	0,635	p<0,05
		T		0,350	0,365	
IL5	-703 C/T (5'UTR)	C		0,765	0,680	p<0,05
		T		0,235	0,320	
Ген	Генотипы	Распределение генотипов, n (%)				Критерий различий при df=1
		Больные		Контроль		
		n	%	n	%	
TNF α	G/G	55	55,0	71	71,0	P<0,05
	G/A	35	35,0	25	25,0	P=0,02
	A/A	10	10,0	4	4,0	P=0,02
IL1 β	C/C	43	43,0	42	42,0	p<0,05
	C/T	41	41,0	46	46,0	p<0,05
	T/T	16	16,0	12	12,0	p<0,05
IL5	C/C	60	60,0	48	48,0	p<0,05
	C/T	33	33,0	48	48,0	p=0,03
	T/T	7	7,0	4	4,0	p <0,05

Стратифицированный анализ по полу (таблица 2) показал, что частота генотипа G/A TNF α была выше в группе женщин, больных полипозным риносинуситом

(OR=3,54, 95%CI 1,28-9,80, p=0,02) и составила 43%, а в группе контроля 17%. Таким образом, носительство генотипа G/A TNF α ассоциировано с повышенным риском

развития хронического полипозного риносинусита у женщин. Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов полиморфных вариантов

исследуемых генов между группами больных хроническим полипозным риносинуситом и здоровых мужчин не выявлено ($p < 0,05$).

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов в группе больных хроническим полипозным риносинуситом, здоровых женщин и здоровых мужчин

Table 2

Frequency distribution of genotypes of polymorphic variants of genes in the group of patients with chronic polypoid rhinosinusitis, healthy women and healthy men

Ген	Полимор- физм и его локализа- ция в гене	Геноти- пы	Распределение генотипов, n (%)				Крите- рий различи й, χ^2 (p)	Геноти- пы	Распределение генотипов, n (%)				
			Боль- ные		Конт- роль				Боль- ные		Контроль		
			n	%	n	%			n	%	n	%	
		женщины						мужчины					
<i>TNFα</i>	-308G/A (5'UTR)	G/G	18	43	32	80	p<0,05	G/G	37	64,0	39	65,0	
		G/A	18	43	7	17	p=0,02	G/A	17	29,0	18	30,0	
		A/A	6	14	1	3	p<0,05	A/A	4	7,0	3	5,0	
<i>IL1β</i>	-511 C/T (5'UTR)	C/C	18	43	21	53	p<0,05	C/C	25	43,0	21	35,0	
		C/T	18	43	14	35	p<0,05	C/T	23	40,0	32	53,0	
		T/T	6	14	5	12	p<0,05	T/T	10	17,0	7	12,0	
<i>IL5</i>	-703C/T (5'UTR)	C/C	23	55	20	50	p<0,05	C/C	37	64,0	28	47,0	
		C/T	14	33	18	45	p<0,05	C/T	19	33,0	30	50,0	
		T/T	5	12	2	5	p<0,05	T/T	2	3,0	2	3,0	

В последние годы проводились отдельные исследования по анализу ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с риском развития ХПРС. Так, американское исследование показало, что повышенный риск развития полипоза носа имеет место у носителей генотипа *TNF α* (rs1800629). [13] Румынские ученые установили, что гаплотип TGG гена *TNF α* ассоциируется с пониженным риском развития полипоза носа. [14] В нашем исследовании варианты генотипы G/A-A/A гена *TNF α* были ассоциированы с повышенным риском развития ХПРС.

Однако турецкое исследование 71 пациента с ХПРС и 91 добровольцев контрольной группы показало, что наличие генотипа GG в области *TNF- α -308* способствует возникновению назального полипоза (OR: 9,2, $p = 0,007$ и OR: 33,3, $p = 0,001$, соответственно) [15]

TNF α принадлежит семейству генов провоспалительных цитокинов, которые продуцируются различными клетками, включая эпителиальные клетки и макрофаги, которые действуют синергически в процессе хронического воспаления. *TNF α* способствует миграции

эозинофилов в собственную пластинку слизистой носа и пазух посредством регуляции экспрессии молекул адгезии в носовых полипах. [16] При исследовании ассоциаций отдельно у мужчин и женщин нами были обнаружено, что у женщин повышенный риск развития ХПРС ассоциирован с генотипом G/A гена *TNFα*. Таким образом, нами впервые установлен половой диморфизм в ассоциации гена *TNFα* с развитием полипозного риносинусита.

В полипах носа зачастую выявляют повышенные концентрации *TNFα* и *TNFβ*, а их основным источником считаются эозинофилы. [17] Тканевые эозинофилы при полипозе носа способствуют активации *TNFα*, что способствует формированию стромального фиброза и утолщению базальной мембраны. [18]

При хроническом полипозном риносинусите эозинофилы могут способствовать возникновению отека. Однако ученые из Японии, Южной Кореи и Малайзии обнаружили, что у большинства пациентов с ХПРС преобладает незозинофильное воспаление. Это может говорить о том, что патофизиологические проявления ХПРС, возможно, зависят от расы, климата и географического региона. [19, 20]

IL5 – цитокин, ответственный за созревание и дифференцировку В-клеток и эозинофилов. Он играет главную роль в формировании и созревании эозинофилов, а его повышенная продукция может быть связана с патогенезом эозинофил-ассоциированных заболеваний. Ген *IL5* расположен на хромосоме 5 в пределах кластера генов цитокинов, который включает *IL4*, *IL13* и колониестимулирующий фактор (*CSF2*). Поскольку этот цитокин усиливает активацию эозинофилов, имеющиеся данные указывают на *IL5* как на ключевой белок в патогенезе тканевой эозинофилии при носовом полипозе. [21]

При исследовании ассоциации полиморфизма гена *IL5* –703C>T с развитием ХПРС среди жителей

Новосибирска было выявлено более чем двукратное повышение частот генотипа T/T *IL5* среди больных ХПРС. [22] В нашем исследовании гетерозиготный генотип C/T *IL5* был ассоциирован с пониженным риском развития ХПРС.

Заключение. Полиморфные варианты генов *TNFα* и *IL5* цитокинов являются значимыми предикторами в оценке предрасположенности к хроническому полипозному риносинуситу. Дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов ХПРС представляет собой важное направление исследований, которое, в конечном счете, позволит разработать персонализированные подходы к профилактике и лечению больных, страдающих данной патологией.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Differential expression of innate immunity genes in chronic rhinosinusitis / K.Y. Detwiller [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. 2014. Vol. 28(5). P. 374-377. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4082>
2. Тараканова Е.Н., Гурьева И.А., Кучерова Л.Р. Оценка показателей общего иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов у больных риносинуситом // Российская оториноларингология. 2007. Т. 1, N 26. С. 173-176.
3. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2016. Vol. 4(4). P. 565-572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>
4. Hypotheses about the potential role of mesenchymal stem cell on nasal polyposis: a soft inflamed tissue suffering from mechanical dysfunction / R. Pezato [et al.] // Austin Immunol. 2016. Vol. 1(1). P. 1004.
5. Особенности реагирования местного иммунитета слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при остром и рецидивирующем гнойном синусите / М.С. Плужников [et al.] // Российская оториноларингология. 2008. Т. 3, N 34. С. 90-95.
6. Peripheral blood and tissue T regulatory cells in chronic rhinosinusitis / S. Sharma [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. 2012. Vol. 26(5). P. 371-379. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3800>

7. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience / M. Rugina [et al.] // *Rhinology*. 2002. Vol. 40(2). P. 75-79.

8. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова [и др.] // *Практическая медицина*. 2010. Т. 6, № 45. С. 41-43.

9. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генной инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. 480 с.

10. Вейр Б. Анализ генетических данных. М.: Мир, 1995. 400 с.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.

12. Schlesselman J. Case-control studies. Design, conduct, analysis // Oxford University Press, 1982. P. 58-96.

13. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis / J.M. Bernstein [и др.] // *Laryngoscope*. 2009. Vol. 119(7). P. 1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.20239>

14. Association of TNF-alpha gene polymorphism with nasal polyposis in Romanian asthmatic patients / E.C. Berghea [et al.] // *Romanian Journal of Rhinology*. 2014. Vol. 4(15). P. 149-155.

15. TNF- α and IL-1 β Cytokine Gene Polymorphism in Patients with Nasal Polyposis / O. Ismi [et al.] // *Turkish archives of otorhinolaryngology*. 2017. Vol. 55(2). P. 51. DOI: [10.5152/Tao.2017.2389](https://doi.org/10.5152/Tao.2017.2389)

16. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis / S.S. Erbek [et al.] // *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007. Vol. 133(7). P. 705-709. DOI: [10.1001/archotol.133.7.705](https://doi.org/10.1001/archotol.133.7.705)

17. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea / S.H. Shin [et al.] // *American journal of rhinology & allergy*. 2014. Vol. 28(2). P. 95-98. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4003>

18. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis / C. Bachert [et al.] // *Allergy*. 1998. Vol. 53(1). P. 2-13. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03767.x>

19. Kramer M., Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5 // *European journal of allergy and clinical immunology*. 1999. Vol. 54(7). P. 669-680. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00095.x>

20. Malaysian nasal polyps: eosinophil or neutrophil predominant / O. Syuhada [et al.] // *Medicine and Health*. 2016. Vol.11(1). P. 56-61.

21. Bachert C., Cauwenberge V.P.B. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis // *Acta Oto-rhino-laryngologica Belgica*. 1997. Vol. 51(4). P. 209-217.

22. Исследование полиморфизма генов интерлейкинов у больных с хроническим полипозным синуситом / Е.В. Данигевич [и др.] // *Российская оториноларингология*. 2007. Т. 5, № 30. С. 70-75.

References

1. Detwiller KY, Smith TL, Alt JA, et al. Differential expression of innate immunity genes in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2014 Oct;28(5):374-377. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4082>

2. Tarakanova EN, Gurieva IA, Kucherova LR. [Evaluation indicators of the overall immunity, and phagocytic activity of neutrophils in patients with rhinosinusitis]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2007;1(26):173-176. Russian.

3. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016 Jul-Aug;4(4):565-572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>

4. Pezato R, Gregorio LC, Voegels RL, et al. Hypotheses about the potential role of mesenchymal stem cell on nasal polyposis: a soft inflamed tissue suffering from mechanical dysfunction. *Austin Immunol*. 2016 Aug;1(1):1004.

5. Pluzhnikov MS, Lavrenova GV, Katinas EB, et al. [Features of local immunity response of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses in acute and recurrent purulent sinusitis]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2008;3(34):90-95. Russian.

6. Sharma S, Watanabe S, Sivam A, et al. Peripheral blood and tissue T regulatory cells in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2012 Sep-Oct;26(5):371-379. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3800>

7. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France: the ORLI group experience. *Rhinology*. 2002 Jun;40(2):75-79.

8. Rizvanova FF, et al. [Genetic diagnostics: polymorphism of cytokine genes]. *Prakticheskaya medicina*. 2010;6(45):41-43. Russian.

9. Maniatis T, Frich E, Sembruk D. [Methods of genetic engineering. Molecular cloning]. Moscow: Mir; 1984. 480 p. Russian.

10. Weir B. [Analysis of genetic data]. Moscow: Mir; 1995. 400 p. Russian.
11. Rebrova OY. [Statistical analysis of medical data. Application package application STATISTICA]. Moscow: MediaSfera; 2006. 312 p. Russian.
12. Schlesselman J. Case-control studies. Design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1982. 359 p.
13. Bernstein JM, Anon JB, Rontal M, et al. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2009 Apr;19(7):1258-1264. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.20239>
14. Berghea EC, Popa OM, Meirosu M, et al. Association of TNF-alpha gene polymorphism with nasal polyposis in Romanian asthmatic patients. *Romanian Journal of Rhinology*. 2014 Jul-Sep;4(15):149-55.
15. Ismi O, Ozcan C, Polat G, et al. TNF- α and IL-1 β cytokine gene polymorphism in patients with nasal polyposis. *Turkish archives of otorhinolaryngology*. 2017 Jun;55(2):51. DOI: [10.5152/Tao.2017.2389]
16. Erbek SS, Yurtcu E, Atac FB, et al. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007 Jul;133(7):705-709. DOI: 10.1001/archotol.133.7.705
17. Shin SH, Ye MK, Kim JK, et al. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea. *American journal of rhinology and allergy*. 2014 Mar-Apr;28(2):95-98. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4003>
18. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 1998 Apr;53(1):2-13. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03767.x>
19. Kramer M, Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *European journal of allergy and clinical immunology*. 1999 Dec;54(7):669-680. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00095.x>
20. Syuhada O, Shalini P, Lim WK, et al. Malaysian nasal polyps: eosinophil or neutrophil predominant. *Medicine and Health*. 2016;11(1):56-61.
21. Bachert C, Cauwenberge VP. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis. *Acta Oto-rhino-laryngologica Belgica*. 1997 Jan;51(4):209-217.
22. Danigevich EV, Rymsha MA, Golovanova OV, et al. [Investigation of interleukin genes polymorphism in patients with chronic polypoid

sinusitis]. *Rossijskaya otorinolaringologiya*. 2007;5(30):70-75. Russian.

Информация об авторах

Арина Сергеевна Левченко, аспирантка второго года обучения по направлению подготовки Клиническая медицина; направленность: 14.01.03 Болезни уха, горла и носа; 03.02.07 Генетика, кафедра оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: arina.levchenko@bk.ru.

Оксана Юрьевна Мезенцева, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет».

Ольга Юрьевна Бушуева, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра биологии, медицинской генетики и экологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет».

Анастасия Алексеевна Воробьева, кандидат медицинских наук, врач-оториноларинголог, АО «Семейный доктор».

Максим Борисович Фрейдин, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, Отдел близнецовых исследований и генетической эпидемиологии, Королевский колледж Лондона.

Алексей Валерьевич Полоников, доктор медицинских наук, профессор, кафедра биологии, медицинской генетики и экологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет».

Information about the authors

Arina S. Levchenko, 2d-year Post-graduate Student of the Direction Clinical Medicine; Specialization: 14.01.03 Ear, Nose and Throat Diseases; 03.02.07 Genetics, Department of Otorhinolaryngology, Kursk State Medical University, E-mail: arina.levchenko@bk.ru.

Oksana Yu. Mezentseva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Kursk State Medical University.

Olga Yu. Bushueva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University.

Anastasia A. Vorobyova, Candidate of Medical Sciences, Otorhinolaryngologist, Semeyniy Doctor.

Maxim B. Freidin, Doctor of Biological Sciences, Senior researcher, Department of Twin Research and Genetic Epidemiology, Kings College London.

Alexei V. Polonikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University.

Статья поступила в редакцию 8 июня 2018 г.
Receipt date 2018 June 8.

Статья принята к публикации 16 сентября 2018 г.
Accepted for publication 2018 September 16.